RÉSUMÉ DES CARACTERISTIQUES DE PRODUIT

1. Dénomination

Fenofibrate Sandoz 200 mg gélules

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque gélule contient 200 mg de fénofibrate
Pour les excipients voir 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Gélule
Gélules de taille 1, dures, à bouchon jaune opaque et corps transparent, contenant des microgranules rondes de couleur blanche

4. PROPRIETES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Réservé à l'adulte
Hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie isolée ou combinée (dyslipidémie du type IIa, IIb, IV ainsi que du type III et V bien que peu de patients aient été traités lors d'essais cliniques) chez des patients qui ne réagissent pas aux mesures diététiques et d'autres mesures thérapeutiques sans médicaments (p.ex. perte de poids ou activité physique accrue), surtout en présence de facteurs de risque associés.
Le traitement d'une hyperlipoprotéinémie secondaire est indiqué si l'hyperlipoprotéinémie persiste malgré un traitement efficace de l'affection primaire (p.ex. une dyslipidémie chez le patient diabétique).

La poursuite du régime commencé avant le traitement est recommandée.

A l'heure actuelle, on ne dispose pas d'essais cliniques contrôlés à long terme démontrant l'efficacité du fénofibrate dans la prévention primaire ou secondaire des complications de l'athérosclérose.

4.2 Posologie et mode d'emploi

En association avec le régime, ce médicament constitue un traitement symptomatique à long terme dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement.

- La posologie de Fenofibrate Sandoz 200 mg est une gélule par jour au cours de l'un des principaux repas; les gélules à 200 mg ne devraient être utilisées que par les patients nécessitant cette forme qui est équivalente à 3 gélules de fénofibrate à 67 mg. (voir 5.2 "propriétés pharmacocinétiques")
- Lorsque le taux de cholestérol est normalisé, on conseille de réduire la posologie en utilisant des formules de fénofibrate à 67 mg à raison de 2 gélules par jour (ou, si le dosage n’est pas disponible, en utilisant un dosage plus faible approprié).

La réaction au traitement doit être évaluée par la détermination des concentrations sériques de lipides. L'administration de 200 mg de fénofibrate est habituellement suivie d'une diminution rapide des taux de lipides sériques, mais si des résultats satisfaisants n'ont pas été obtenus après plusieurs mois (p.ex. trois mois), d'autres mesures thérapeutiques doivent être considérées.

Personnes âgées
Chez les patients sans insuffisance rénale, la dose normale pour adultes est recommandée.

Personnes âgées avec insuffisance rénale
Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale, il pourrait être nécessaire de réduire la posologie en fonction du taux de clairance de la créatinine.

4.3 Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les situations suivantes:
- insuffisance hépatique
- insuffisance rénale grave
- réactions connues de photo-toxicité ou de photo-allergie pendant un traitement par le fénofibrate ou une substance de structure apparentée et en particulier le kétoprofène
- en association avec un autre fibrate (voir 4.5 "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions")
- hypersensibilité au fénofibrate ou l'un des excipients
- chez l'enfant

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières

Mises en garde

Des atteintes musculaires, y compris d'exceptionnels cas de rhabdomyolyse, ont été rapportés avec les fibrates. Elles peuvent survenir avec une plus grande fréquence en cas d'hypoalbuminémie.
Une atteinte musculaire doit être soupçonnée chez tout patient présentant des myalgies diffuses, une sensibilité musculaire douloureuse et/ou une élévation importante de la créatine phosphokinase (CPK) d'origine musculaire (taux supérieur à 5 fois la normale): dans ces conditions, le traitement doit être arrêté et le patient surveillé.
En outre, le risque de toxicité musculaire peut être augmenté si le médicament est administré avec un autre fibrate ou un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (voir 4.5 "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions").

- L'utilisation en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est déconseillée (voir 4.5 "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions").
- La prescription de fénofibrate pendant la période de lactation est déconseillée (voir 4.6 "Grossesse et lactation").
- L'administration de ce médicament est déconseillée chez les patients souffrant de troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose, du syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase.

Précautions d'emploi
- Les gélules Fenofibrate Sandoz ne devraient être prescrites qu'aux patients chez qui des examens approfondis ont défini leur anomalie. D'autres facteurs de risque comme l'hypertension et l'usage de tabac, requièrent également de l'attention.
- Des augmentations de transaminases, en général temporaires, ont été observées chez certains patients. Dans l'état actuel des connaissances, elles paraissent justifier:

- o un contrôle systématique des transaminases tous les 3 mois pendant les 12 premiers mois de traitement,
- o un arrêt du traitement en cas d'augmentation des ASAT et des ALAT à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale.

- En cas de traitement conjoint par les anti-coagulants oraux, une surveillance accrue du taux de prothombine, exprimé par l'INR, s'impose (cf. 4.5 "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions").
- Chez les patients atteint d'une hypertriglycéridémie grave, pancréatite peut être attribuable à une efficacité insuffisante du produit pharmaceutique, à un effet direct du médicament ou à un effet secondaire médié par cholélithiase avec obstruction du canal cholédoque (cf. 4.8 "Effets indésirables ")

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association contre-indiquée

+ autres fibrates: risque majoré d'effets indésirables tels que rhabdomyolyse et antagonisme pharmacodynamique entre les deux molécules (cf. 4.3 "Contre-indications").

Association déconseillée (voir 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières")

+ inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase: risque majoré d'effets indésirables tels que rhabdomyolyse.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ anti-coagulants oraux: risque majoré d'une augmentation de l'effet anticoagulant et d'hémorragie (dû au déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques).

L'INR doit être contrôlé plus fréquemment. La posologie de l'anti-coagulant doit être diminuée au début du traitement, puis ajustée en fonction de l'INR, pendant le traitement par le fénofibrate et 8 jours après son arrêt.

Autre traitement concomitant

Le potentiel de l'acide fénofibrate/fénofibrique d'agir sur le métabolisme ou le taux de liaison aux protéines d'autres médicaments n'a pas été déterminé in vitro/in vivo. La signification clinique de ces interactions ne peut pas être déterminée au préalable et dès lors, la prudence s'impose si le fénofibrate est associé à d'autres médicaments.

4.6 Grossesse et lactation

Grossesse

- Des études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.
- En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi des grossesses exposées au fénofibrate est insuffisant pour exclure tout risque.
- Il n'y a pas d'indication à la prescription des fibrates au cours de la grossesse, à l'exception des hypertriglycéridémies majeures (>10 g/l) insuffisamment corrigées par le régime et qui exposent au risque maternel de pancréatite aiguë.

Lactation

Il n'existe pas d'informations sur le passage du fénofibrate dans le lait maternel. La prescription est en conséquence déconseillée (cf. 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières")

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pas d'effet constaté à ce jour.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés lors d’un traitement par Fenofibrate Sandoz 200 mg gélules.

Très fréquent : > 1/10
Fréquent : > 1/100 et < 1/10
Peu fréquent : > 1/1000 et < 1/100
Rare : > 1/10000 et < 1/1000
Très rare : < 1/10000, y compris les cas isolés

Troubles musculo-squelettiques et systémiques :
Fréquent : myalgie, myosite, crampes musculaires et faiblesse (comme avec d’autres hypolipidémiants).
Très rare : rabdomyolyse
Ces effets sont habituellement réversibles lors de l’arrêt du médicament (cf. 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières »).

Affections gastro-intestinales :
Fréquent : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée et flatulence.
Des cas très rares de pancréatite ont été rapportés lors du traitement avec du fénofibrate (cf. 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières »).

Affection de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquent : rash, prurit, urticaire
Très rare : photosensibilité avec érythème, vésicules ou nodules au niveau des zones exposées au soleil ou à la lumière UV artificielle (même après plusieurs mois d’utilisation sans complications).

Troubles hépatobiliaires :
Fréquent : des taux modérément élevés des transaminases sériques (cf. 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières").
Rare : calculs biliaires (mais tout lien de causalité reste non concluant)
Très rare : des cas d'hépatite. Lorsque des symptômes d'une hépatite (p.ex. jaunisse, prurit) apparaissent, des vérifications en laboratoire s'imposent et l'administration du fénofibrate doit être arrêtée si nécessaire (voir 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières").

Affections du système nerveux :
Rare : céphalées et vertiges

Affection des organes de reproduction et des seins :
Rare : asthénie sexuelle

Investigations :

Des très rares cas d'augmentation des taux d'homocystéine ont été rapportés sous fénofibrate.

Il est possible de constater des augmentations de la créatinine sérique et de l'urée, généralement légères, et également une légère diminution de l'hémoglobine et des leucocytes.

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de cas de surdosage connu et il n'y a pas d'antidote spécifique. Si un surdosage est soupçonné, le traitement sera symptomatique et des mesures de support seront prises selon les besoins. L'élimination du fénofibrate par hémodialyse n'est pas possible.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: réducteurs du cholestérol et des triglycérides/fibrates
Code ATC: C10 AB05

Le fénofibrate permet d'abaisser le cholestérol sérique de 20 à 25% et les triglycérides de 40 à 50%.

- La réduction de la cholestérolémie est due à l'abaissement des fractions athérogènes de faible densité (VLDL et LDL). Elle améliore la répartition du cholestérol plasmatique en réduisant le rapport cholestérol total/cholestérol HDL, accru au cours des hyperlipidémies athérogènes.
- La relation entre hypercholestérolémie et athérosclérose est établie, de même que la relation entre l'athérosclérose et le risque coronarien. Des taux bas de HDL sont associés à un risque coronarien accru. Des taux élevés de triglycérides sont associés à une augmentation du risque vasculaire, mais l'on ne peut affirmer que cette relation soit indépendante. De plus, les triglycérides pourraient être impliqués dans le processus d'athérogénèse mais aussi de thrombogénèse.
- Les dépôts de cholestérol extra-vasculaires (xanthomes tendineux et tubéreux) peuvent subir sous traitement prolongé efficace (réduction importante de la cholestérolémie) une régression importante, voire une disparition totale.
- Un effet uricosurique a été démontré chez les patients hyperlipidémiques entraînant une diminution moyenne de l'uricémie de l'ordre de 25%.
- Sous fénofibrate, l'augmentation des apoprotéines A1 et la diminution des apoprotéines B améliorent le rapport apo. A1/apo. B, qui peut être considéré comme un marqueur du risque athérogène.
- Un effet antiagrégant plaquettaire du fénofibrate a été démontré chez l'animal, puis chez l'homme au cours d'une étude clinique. Il se manifeste par une diminution de l'agrégation à l'ADP, à l'acide arachidonique et à l'épinéphrine.
- Par activation du "Peroxisome Proliferator Activated Receptor" de type α (PPAR α), le fénofibrate augmente la lipolyse et l'élimination des particules riches en triglycérides dans le plasma en activant la lipoprotéine lipase et en diminuant la production d'apoprotéine CIII.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La gélule de Fenofibrate Sandoz, dosée à 200 mg, contient 200 mg de fénofibrate à haute biodisponibilité.

Le produit inchangé n'est pas retrouvé au niveau plasmatique. Le métabolite majeur plasmatique est l'acide fénofibrique qui est un métabolite actif.
La concentration plasmatique maximale est atteinte en moyenne 5 heures après l'ingestion du médicament.
La concentration plasmatique moyenne est de l'ordre de 15µg/ml pour une posologie de 200 mg par jour de cette formule de fénofibrate. Chez un même individu, les concentrations plasmatiques sont stables en traitement continu.
L'absorption du fénofibrate est accrue quand il est pris avec de la nourriture.
L'acide fénofibrique est fortement lié à l'albumine plasmatique (>99%) et peut déplacer les antivitamines K des sites de fixation protéiques et potentialiser leur effet anticoagulant (cf. 4.5 "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions").
La demi-vie plasmatique d'élimination de l'acide fénofibrique est de l'ordre de 20 heures.
L'élimination se fait essentiellement par voie urinaire; la quasi totalité du produit est éliminé en 6 jours. Le fénofibrate est principalement excrété sous forme d'acide fénofibrique et de son dérivé glucuroconjugué.
Les études cinétiques, après dose unique et traitement continu, indiquent l'absence d'accumulation.
L'acide fénofibrique n'est pas éliminé au cours de l'hémodialyse.

5.3 Données de sécurité pré-cliniques

Des études de toxicité chronique n'ont pas révélé d'informations significatives concernant une toxicité spécifique du fénofibrate. Des études sur la mutagénicité ont été négatives. A des doses élevées, des tumeurs hépatiques ont été trouvées chez les rats et les souris, ces tumeurs étant dues à une prolifération peroxysome. Ces changements sont particuliers aux petits rongeurs et n'ont pas été observés chez d'autres espèces d'animaux. Ceci n'a pas d'importance pour ce qui concerne l'usage thérapeutique chez l'homme. Des études chez la souris, le rat et le lapin n'ont mis en évidence aucun effet tératogène. Des effets toxiques sur l'embryon ont été observés à des doses qui sont toxiques chez la mère. A des doses élevées, une prolongation de la période de gestation et des difficultés lors de l'accouchement ont été observées. La fertilité ne semble pas être affectée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule:
- Saccharose*
- Amidon de maïs*
- Hypromellose
- Laurilsulfate de sodium
- Dimeticone (émulsion à 35%) contenant: dimeticone, monolaurate de polyéthylène glycol sorbitan, polyéthoxyéthanol (t-octylphenoxy), acide sorbique, benzoate de sodium, propylene glycol, propyl p-hydroxybenzoate, methyl p-hydroxybenzoate
- Simeticone (émulsion à 30%) contenant: simeticone, stéarate de polyéthylène glycol, tristéarate de polyéthylène glycol sorbitan, glycérides, gomme xanthan, cellulose méthylique, acide sorbique, acide benzoïque, acide sulphurique
- Talc

*sous forme de micorgranules de saccharose et d'amidon de maïs

Composition de l'enrobage:

- gélatine
- dioxyde de titane (E171)
- oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Gélules en blisters (PVC/Aluminium) de 20, 28, 30, 50, 90 ou 100 gélules (pour des gélules dures de 200 mg de fénofibrate).

Tous les conditionnements ne sont pas distribués dans tous les pays.

6.6 Instructions pour l'utilisation/manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz SA.
Telecom Gardens
Medialaan 40
1800 Vilvoorde

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

1472 IS 233 F 3

9. DELIVRANCE

Sur prescription médicale.

10. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT

XXX

11. DERNIERE MISE A JOUR DE LA NOTICE

02/06/2006